

Z. Epileptol. 2021 · 34:133–135

<https://doi.org/10.1007/s10309-021-00410-7>

Angenommen: 24. Februar 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

**Holger Lerche**

Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie, Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Universität und Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

# Präzisionsmedizin in der Epileptologie – wie weit sind wir wirklich?

Der Begriff der Präzisionsmedizin wurde im November 2011 vom National Research Council in den USA mit der Initiative „Toward precision medicine“ v. a. molekular-diagnostisch geprägt. Es ging darum, dem zunehmenden Einfluss und den Möglichkeiten molekular basierter Methoden für Diagnostik und Therapie in der Medizin neben den klassischen Krankheitssymptomen, auf denen die International Classification of Diseases (ICD) basiert, Rechnung zu tragen und präzise pathophysiologische Kenntnisse in der Definition, Klassifikation, Diagnose und Therapie von Krankheiten zu berücksichtigen [1].

Die aktuelle Definition auf der englischsprachigen Wikipedia-Seite lautet nach freier Übersetzung: „Präzisionsmedizin (PM) ist ein medizinisches Modell, dass die Anpassung der Gesundheitsfürsorge auf maßgeschneiderte medizinische Entscheidungen, Behandlungen, Praktiken oder Produkte für eine Subgruppe von Patienten vorschlägt, im Gegensatz zu einem „Ein-Medikament-für-alle“ („One-drug-fits-all“)-Modell. In der Präzisionsmedizin werden diagnostische Tests häufig verwendet, um optimale Therapien auszuwählen, die auf der genetischen Konstellation eines Patienten oder anderer molekularer oder zellulärer Analysen beruhen. Die Werkzeuge der Präzisionsmedizin können molekulare Diagnostikmethoden, Bildgebung und andere analytische Methoden einschließen.“ ([https://en.wikipedia.org/wiki/Precision\\_medicine](https://en.wikipedia.org/wiki/Precision_medicine)).

Präzisionsmedizin bezieht sich also in erster Linie auf die Einbeziehung genauer molekularer oder zellulärer Krankheits-

mechanismen in das Management von Patienten, kann aber auch andere Methoden verwenden. Gerne wird die Onkologie mit den in den letzten Jahren entstandenen molekularen Therapieboards als Paradebeispiel genannt, weil hier das genetische, molekulare Profil eines Tumors in die Behandlung krankheitsübergreifend einfließt [2–4]. Die Grenze zu einer hoch individualisierten Therapieentscheidung, wie wir sie auf anderen Gebieten schon lange praktizieren (schon bevor der Begriff Präzisionsmedizin geprägt wurde), wie z. B. in der Epilepsiechirurgie, ist unscharf und meines Erachtens nicht klar definiert, auch wenn die Epilepsiechirurgie nach dem Verständnis der oben genannten Wikipedia-Definition dazugehören könnte. Diese Ausgabe der *Zeitschrift für Epileptologie* beschäftigt sich mit anfalls- und syndromspezifischen Therapiemöglichkeiten auf ganz unterschiedlichen Gebieten von der spezifischen Therapie bei genetisch gesicherten entwicklungsabhängigen und epileptischen Enzephalopathien oder anderen genetischen Syndromen (Artikel von Steffen Syrbe et al.), über bei bestimmten Syndromen besonders wirksame Therapien, ohne die genauen Zusammenhänge zu den pathophysiologischen Grundlagen zu kennen (Artikel von Adelheid Wiemer-Kruel et al., Kasuistik von Bernhard Steinhoff und Kerstin Klotz), bis hin zu zwei Methoden der Epilepsiechirurgie (Artikel von Kerstin Klotz et al. sowie Bernhard Steinhoff und Anke Staack). Bewusst wurde der Titel der aktuellen Ausgabe „Anfalls- und epilepsiespezifische Therapien“ gewählt, und nicht der Begriff der Präzisionsmedi-

zin verwendet. Ich möchte im Folgenden versuchen, die verschiedenen Therapieansätze allgemein in der Epileptologie und speziell in dieser Ausgabe diesbezüglich besser einzuordnen.

In seinem ursprünglichen Sinn, neben klassischen Symptomen auch ein molekulares, mechanistisch definiertes Verständnis in die Diagnose und Therapie von Krankheiten einfließen zu lassen, waren die ersten Präzisionstherapien in der Epileptologie die Behandlung des Glukose-Transporter-Defizienzsyndroms mit einer auf Ketonkörpern basierten Diät (d. h. gezielte Umgehung von Glukose, deren Transport über die Blut-Hirn-Schranke gestört ist, als Hauptenergielieferant des Gehirns und Umstellung auf Ketonkörper, s. Artikel von *Eckenweiler*) und die Vermeidung von Natriumkanalblockern beim Dravet-Syndrom, das durch den Funktionsverlust („loss of function“, LOF) einer der vier im Gehirn exprimierten Natriumkanäle hervorgerufen wird [5, 6]. Mittlerweile gibt es dazu viele Beispiele, wie den gezielten Einsatz von Natriumkanalblockern bei Mutationen mit einem Funktionsgewinn („gain of function“, GOF) in einem der neuronalen Natriumkanäle (v. a. *SCN2A* und *SCN8A* [7, 8], Johannesen et al., zur Publikation eingereichte Daten). Auch den Einsatz von Natriumkanalblockern bei der neonatal oft fulminant beginnenden *KCNQ2*-Enzephalopathie würde ich dazuzählen [9], weil hier die pathophysiologische Kenntnis des molekularen und zellulären Krankheitsmechanismus (vermehrtes neuronales Feuern wegen reduzierter Kaliumkanalfunktion) gut verstanden ist und den pharmakologischen Mechanismus erklärt. Auch Retigabin, ein spezifischer Aktivator von *KCNQ*-Kaliumkanälen, der aktuell nicht mehr auf dem Markt ist, wird in einer Studie in den USA bei *KCNQ2*-Enzephalopathie getestet. Erste unterschiedlich gut funktionierende Therapieansätze gibt es auch bei anderen Kaliumkanaldefekten mit spezifisch auf die betroffenen Kaliumkanäle wirkenden Substanzen, wie z. B. *KCNT1* [10, 11] oder *KCNA2* (Hedrich et al., in Revision). Sehr interessant und passend zur Präzisionsmedizin ist auch

der Ansatz, die tuberöse Sklerose mit mTOR-Inhibitoren wie Everolimus zu behandeln – eine Perspektive, die sich auch für weitere fokale Epilepsien bei Mutationen in mTOR-Pathway-assoziierten Genen ergeben könnte (Willems et al. in dieser Ausgabe). Gute Beispiele für Präzisionsmedizin im eigentlichen Sinne sind auch die wenigen pharmakogenetischen Therapieempfehlungen, wie das Vermeiden von Carbamazepin bei Vorhandensein einer HLA-Variante, die in der südostasiatischen Bevölkerung häufiger lebensbedrohliche allergische Reaktionen auslösen kann [12]. Von einer Präzisionspharmakotherapie bei häufigen Epilepsiesyndromen, bei der auf der Basis der genetischen Konstellation eines Patienten das Therapieansprechen vorhergesagt werden kann, sind wir jedoch noch weit entfernt, und es gibt bisher dazu nur schwache Hinweise aufgrund unzureichender Fallzahlen gut charakterisierter Patientenkohorten mit spezifischem Therapieansprechen [13].

Für das Dravet-Syndrom mit dem Funktionsverlust eines Allels des *SCN1A*-Natriumkanals gibt es neue Therapieoptionen, die in dem Artikel von Schoonjans und Ceulemans sehr schön dargelegt sind. Fenfluramin, das gerade in Deutschland zugelassen wurde, ist sicher die aktuell interessanteste Therapieoption mit einer unerwartet hohen Ansprechrate von ca. 70 %. Trotz Kenntnis des wahrscheinlichen serotonergen Wirkmechanismus, des Fehlens einer ähnlich guten Wirksamkeit in anderen Epilepsiemodellen und möglicher krankheitsmodifizierender Eigenschaften im Zebrafischmodell (s. Schoonjans und Ceulemans) würde ich es jedoch nicht als Präzisionsmedizin im strengen Sinne einordnen, weil nicht bekannt ist, wie es die fehlende Natriumkanalfunktion kompensiert. Genauso ist die hohe Ansprechrate in zwei retrospektiven Fallserien bei der Epilepsie mit myoklonischen, atonischen Anfällen auf ketogene Diätverfahren mit ca. 50 % Anfallsfreiheit als syndromspezifischer Ansatz sehr interessant (Artikel von Wiemer-Kruel) – auch hier ist jedoch der Mechanismus unklar. Anders verhält es sich mit dem auch im Artikel von Schoonjans und Ceulemans ange-

sprochenen genterapeutischen Ansatz, *SCN1A* mit antisense Oligonukleotiden hochzuregulieren, für den jetzt klinische Studien in Planung sind. Dies wäre ein klassischer präzisionsmedizinischer Ansatz, der den Gendefekt korrigiert und im Tiermodell sehr gut wirkte (s. Schoonjans und Ceulemans). Auch andere genterapeutische Ansätze mit ähnlich guten Ergebnissen im Tiermodell, wie z. B. die Therapie eines GOF-Defekts des *SCN2A*-Natriumkanaldefekts mit antisense Oligonukleotiden (ASOs; <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.09.289900v1>), sind sehr vielversprechend und sollen demnächst in klinische Studien überführt werden. Eine Zusammenfassung des aktuellen Stands der Präzisionsmedizin bei genetischen Epilepsiesyndromen inklusive einer Roadmap für die nächsten wichtigen Schritte zu deren Weiterentwicklung von einem internationalen Konsortium zu Precision Medicine ist zur Publikation bei *Lancet Neurology* eingereicht und wird dann einen guten Überblick bieten (Helbig et al.).

Die schwierigste Frage ist die Einordnung zweifelsfrei hochindividualisierter epilepsiechirurgischer Eingriffe und evtl. auch anderer Therapieverfahren. Die in dieser Ausgabe gebrachten Beispiele illustrieren sehr gut die patientenorientierten, spezifischen Therapieentscheidungen (Kallosotomie bei Sturzanfällen und frühe Läsions- vs. Epilepsiechirurgie bei kleinem Tumor). Es gibt jedoch bisher keine offizielle Einordnung solcher individueller Therapieverfahren als Präzisionsmedizin. Zudem handelt es sich bei epilepsiechirurgischen Verfahren um eine sehr heterogene Gruppe von Patienten, bei denen sich allgemein ein Standardvorgehen durchgesetzt hat (Video-EEG-Monitoring, verschiedene bildgebende Verfahren, interdisziplinäre Fallkonferenz). Man könnte sich fragen, ob dann nicht auch die sehr individuelle Beratung von schwangeren Patientinnen mit Epilepsie in Bezug auf die weitere Einnahme, einen Auslassversuch oder eine Umstellung von Antianfallsmedikamenten für die Schwangerschaft einem präzisionsmedizinischen Ansatz entspricht. Ich halte das nicht für sinnvoll, da die Grenzen zur Standardmedizin nicht klar

zu ziehen sind, und plädiere dafür, den Begriff der Präzisionsmedizin zunächst weiterhin auf die individuelle Behandlung durch Kenntnis molekular basierter Mechanismen zu beschränken, und stattdessen die hier geprägte und unverfänglichere Umschreibung der anfalls- und epilepsiespezifischen Therapie zu verwenden.

Zusammenfassend stehen wir noch am Anfang präzisionsmedizinischer Therapieansätze in der Epileptologie, aber diese eröffnen ein ganz anderes Denken und sehr innovative Perspektiven, die bisher ohne Kenntnis molekularer Befunde nicht in Frage gekommen wären. Insbesondere die Anwendung der Gentherapie in klinischen Studien wird mit Spannung erwartet und hat das Potenzial, eine neue Ära der Therapie einzuleiten. Neben diesen molekular basierten Therapien hat das Denken hinsichtlich individualisierter Therapieverfahren im Laufe der letzten Jahre deutlich zugenommen (evtl. auch durch die Begriffsprägung der individualisierten/personalisierten oder Präzisionsmedizin an sich), und es werden immer mehr syndromspezifische Ansätze bekannt, bei denen bestimmte Medikamente oder andere Therapieverfahren bei einzelnen Entitäten besonders wirksam sind, ohne dass die genauen Mechanismen bekannt wären. Die in dieser Ausgabe geprägte Umschreibung „Anfalls- und epilepsiespezifische Therapie/Medizin“ würde sich gut eignen, um die doch unterschiedlichen Ansätze von der Präzisionsmedizin im eigentlichen molekular-mechanistischen Sinne begrifflich zu trennen.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. Holger Lerche

Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie, Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Universität und Universitätsklinikum Tübingen  
Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Deutschland  
holger.lerche@uni-tuebingen.de

**Förderung.** Unsere Arbeit wird unterstützt durch die DFG Forschungsgruppe FOR-2715 (Antrag Le1030/14-1) und das BMBF Netzwerk für seltene neurologische Ionenkanalerkrankungen Treat-ION (01GM1907A).

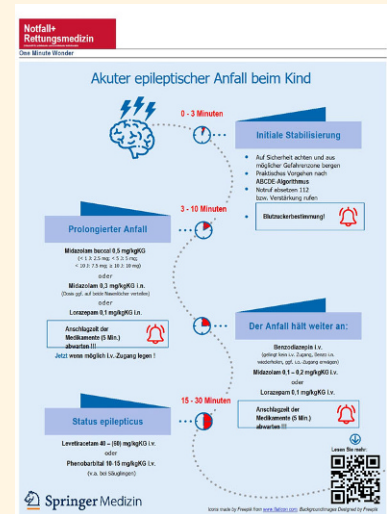
**Interessenkonflikt.** H. Lerche gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. The Lancet (2011) Moving toward precision medicine. *Lancet* 378:1678
2. Collisson EA, Cho RJ, Gray JW (2012) What are we learning from the cancer genome? *nat Rev Clin Oncol* 9:621–630
3. Ghiaseddin A, Hoang MLB, Janiszewska M et al (2020) Adult precision medicine: learning from the past to enhance the future. *Neurooncol Adv* 24;3(1):vdaa145 (Oct)
4. Fernandez-Rozadilla C, Simões AR, Leonart ME et al (2021) Tumor Profiling at the Service of Cancer Therapy. *Front Oncol* 10:595613
5. Lerche H, Shah M, Beck H et al (2013) Ion channels in genetic and acquired forms of epilepsy. *J Physiol* 591:753–764
6. Weber YG, Nies AT, Schwab M, Lerche H (2014) Genetic biomarkers in epilepsy. *Neurotherapeutics* 11:324–333
7. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS et al (2017) Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain* 140:1316–1336
8. Boerma RS, Braun KP, van den Broek MP et al (2016) Remarkable Phenytoin Sensitivity in 4 Children with SCN8A-related Epilepsy: A Molecular Neuropharmacological Approach. *Neurotherapeutics* 13:192–197
9. Pisano T, Numis AL, Heavin SB et al (2015) Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia* 56:685–691
10. Fitzgerald MP, Fiannacca M, Smith DM et al (2019) Treatment Responsiveness in KCNT1-Related Epilepsy. *Neurotherapeutics* 16:848–857
11. Mullen SA, Carney PW, Roten A et al (2018) Precision therapy for epilepsy due to KCNT1 mutations: A randomized trial of oral quinidine. *Neurology* 90:e67:e72
12. Striano P, Epilepsy ZF (2011) HLA alleles linked to carbamazepine hypersensitivity. *Nat Rev Neurol* 7:365–366
13. Wolking S, Moreau C, Nies AT et al (2020) Testing association of rare genetic variants with resistance to three common antiseizure medications. *Epilepsia* 61:657–666

## Lesetipp

### One Minute Wonder – Akuter epileptischer Anfall beim Kind



Was ist bei einem kindlichen zerebralen Anfall zu tun? Dieses *One Minute Wonder* veranschaulicht kurz und prägnant, wie im Notfall vorgegangen werden kann. Es wurde begleitend zu einem Übersichtsbeitrag in unserer Zeitschrift *Notfall + Rettungsmedizin* veröffentlicht.



PDF herunterladen, ausdrucken und aufhängen. Für eingängige Handlungsempfehlungen wann und wo es passt.

### Suchen Sie noch mehr zum Thema?

Mit e.Med – den maßgeschneiderten Fortbildungsabos von Springer Medizin – haben Sie Zugriff auf alle Inhalte von SpringerMedizin.de. Sie können schnell und komfortabel in den für Sie relevanten Zeitschriften recherchieren und auf alle Inhalte im Volltext zugreifen.

Weitere Infos zu e.Med finden Sie auf SpringerMedizin.de unter „Abos“.